MONOGRAPHIE

PrSURVANTA®

beractant, suspension intratrachéale

100 mg de phospholipides/4 mL et 200 mg de phospholipides/8 mL

Surfactant pulmonaire (bovin)

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
St-Laurent, Québec
H4S 1Z1

Date de préparation :
le 29 janvier 1993

Date de la dernière révision :
le 7 avril 2009

Date de révision :
le 30 novembre 2012

No de contrôle 158376

<u>**Table des matières**</u>

SURVANTA®

beractant, suspension intratrachéale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intratrachéale	100 mg de phospholipides / 4 mL en suspension 200 mg de phospholipides / 8 mL en suspension	Chlorure de sodium à 0,9 % *La liste complète des ingrédients figure à la rubrique* ***FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT***.

DESCRIPTION

SURVANTA® (beractant, suspension intratrachéale) est un surfactant pulmonaire stérile non pyrogène et un extrait naturel de poumons de bovins. Il est additionné de trois dérivés synthétiques de lipides, soit le palmitate de colfoscéril (dipalmitoylphosphatidylcholine), l'acide palmitique et la tripalmitine. Ces lipides sont ajoutés pour standardiser la composition et imiter les propriétés du surfactant pulmonaire naturel qui sont de réduire la tension superficielle. La composition ainsi obtenue procure une concentration moyenne de 25 mg de phospholipides par mL et moins de 1,0 mg de protéines par mL. La préparation se présente sous forme de liquide opaque de couleur blanc cassé à brun pâle.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) est indiqué pour :

- le traitement préventif (prophylaxie) et
- le traitement (de secours) des prématurés qui présentent un syndrome de détresse respiratoire (SDR — maladie des membranes hyalines).

Traitement préventif

Traitement prophylactique des nourrissons à risque de syndrome de détresse respiratoire ou présentant des signes d'immaturité pulmonaire.

Chez les prématurés pesant moins de 1250 grammes à la naissance ou présentant des signes de déficit en surfactant, instiller SURVANTA le plus tôt possible, aussitôt qu'une voie aérienne a été ouverte, de préférence dans les 15 minutes qui suivent la naissance.

Traitement de secours

Traitement de secours des nourrissons qui présentent effectivement un syndrome de détresse respiratoire.

Pour traiter les nourrissons chez qui le syndrome de détresse respiratoire est confirmé par une radiographie et qui ont besoin d'une ventilation assistée, administrer SURVANTA le plus tôt possible, dès qu'une voie aérienne a été ouverte, de préférence dans les huit heures qui suivent la naissance.

SURVANTA réduit de façon significative l'apparition du syndrome de détresse respiratoire, la mortalité qui s'ensuit et les complications attribuables à une fuite d'air pulmonaire.

On n'a pas effectué d'études comparatives pour évaluer les effets de l'utilisation de SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) chez les nourrissons pesant moins de 600 grammes ou plus de 1750 grammes à la naissance. Il n'y a pas eu d'études comparatives portant sur l'utilisation de SURVANTA en association avec des traitements expérimentaux de la détresse respiratoire (par exemple, ventilation à haute fréquence ou oxygénation extracorporelle).

CONTRE-INDICATIONS

On ne connaît pas de contre-indications au traitement par SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- Administrer en milieu hospitalier sous supervision très étroite.
- SURVANTA peut avoir un effet rapide sur l'oxygénation et la compliance pulmonaire. Par conséquent, il est impératif d'effectuer une surveillance fréquente et étroite des signes cliniques et de l'oxygénation générale pour éviter l'hyperoxie.
- Des épisodes transitoires de bradycardie et de désaturation en oxygène peuvent survenir durant l'administration.

Généralités

SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) est destiné à l'usage intratrachéal seulement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On ne possède aucune donnée sur les effets de SURVANTA administré à des doses différentes de 100 mg de phospholipides/kg, à raison de plus de quatre doses, à des intervalles inférieurs à 6 heures ou encore plus de 48 heures après la naissance du nourrisson.

L'utilisation de SURVANTA doit être limitée au milieu hospitalier où la surveillance est très étroite et où des néonatologues et d'autres médecins ayant l'expérience de l'intubation, de l'utilisation des respirateurs et des soins généraux aux prématurés sont immédiatement disponibles. On doit surveiller étroitement les signes cliniques de tous les nourrissons avant, pendant et après l'administration de SURVANTA. On doit également surveiller fréquemment le taux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans la grande circulation en effectuant des mesures par voie artérielle ou transcutanée chez les nourrissons qui reçoivent SURVANTA.

On a signalé des épisodes transitoires de bradycardie et de désaturation en oxygène pendant l'administration (voir **EFFETS SECONDAIRES**). Dans un tel cas, cesser l'administration de SURVANTA et prendre les mesures appropriées pour soulager les symptômes. Après stabilisation de l'état du patient, reprendre l'administration de SURVANTA.

On n'a pas effectué d'études comparatives pour évaluer les effets de l'utilisation de SURVANTA chez les nourrissons pesant moins de 600 grammes ou plus de 1750 grammes à la naissance. Il n'y a pas eu d'études comparatives portant sur l'utilisation de SURVANTA en association avec des traitements expérimentaux de la détresse respiratoire (par exemple, ventilation à haute fréquence ou oxygénation extracorporelle).

Hémorragies intracrâniennes

Dans une des études de doses uniques portant sur le traitement de secours et une des études de doses multiples portant sur le traitement préventif, le taux d'hémorragies intracrâniennes était significativement plus élevé chez les nourrissons à qui l'on a administré SURVANTA que chez les nourrissons témoins (63,3 % vs 30,8 %, p = 0,001 et 48,8 % vs à 34,2 %, p = 0,047, respectivement). Toutefois, les données groupées de toutes les études comparatives n'ont révélé aucune différence dans la survenue d'hémorragies intracrâniennes entre les groupes de traitement.

Carcinogenèse et mutagenèse

Les études de mutagenèse ont donné des résultats négatifs. On n'a pas fait d'études de carcinogenèse avec SURVANTA.

Système immunitaire

Dans les études cliniques, on a noté une augmentation de la probabilité de survenue d'un état septique nosocomial après le traitement chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA (voir **Tableau 2**). Cette augmentation du risque n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité chez les nourrissons.

Appareil respiratoire

Obstruction de la sonde endotrachéale causée par des bouchons muqueux

Quand la ventilation devient notablement plus difficile pendant ou peu après l'administration, il faut vérifier si un bouchon muqueux ne s'est pas formé dans la sonde endotrachéale; le risque de formation de tels bouchons muqueux est plus grand dans les cas où il y a beaucoup de sécrétions pulmonaires avant l'administration du médicament. Ce risque peut être réduit en aspirant les sécrétions avant le traitement, et ce, chez tous les nourrissons. Si l'on pense qu'un bouchon muqueux s'est formé et si l'aspiration ne permet pas de rétablir la perméabilité de la sonde, il faut remplacer cette dernière sans tarder. Dans des études portant sur l'administration de doses multiples de SURVANTA, on a signalé quatre cas d'obstruction de la sonde endotrachéale sur 1 691 doses (0,2 %).

Oxygénation

SURVANTA peut avoir un effet rapide sur l'oxygénation et la compliance pulmonaire. Chez certains nourrissons, l'hyperoxie peut survenir dans les minutes qui suivent l'administration de SURVANTA. S'il y a hyperoxie et si le taux de saturation en oxygène, mesuré par voie transcutanée, est supérieur à 95 %, il faut réduire la fraction d'oxygène inspirée (FiO_2) jusqu'à ce que le taux de saturation se situe entre 90 et 95 %. Si l'augmentation de l'expansion du thorax semble excessive, il faut réduire immédiatement les pressions inspiratoires maximales du respirateur, sinon on peut causer une distension exagérée des poumons et une fuite d'air pulmonaire mortelle.

Les complications le plus souvent signalées dans les études cliniques ont été l'hyperoxie, la cyanose et le reflux dans la sonde endotrachéale, en plus de la bradycardie et d'une diminution de la saturation en oxygène. En cas de reflux, il faut interrompre l'administration du médicament et, au besoin, augmenter de 4 à 5 cm d'H_2O la pression inspiratoire maximale du respirateur, jusqu'à ce que la sonde endotrachéale soit à nouveau perméable.

Râles

Après l'administration, on peut entendre de façon transitoire des râles et des bruits de respiration humide. Il faut procéder à une aspiration endotrachéale ou prendre d'autres mesures en présence de signes évidents d'obstruction des voies aériennes.

Fonction sexuelle/reproduction

On a administré à des ratons nouveau-nés pendant cinq jours du beractant à raison d'une dose pouvant aller jusqu'à 500 mg de phospholipides/kg/jour, soit environ le tiers de la dose administrée au prématuré fondée sur la surface corporelle exprimée en mg/m^2/jour. Ces ratons une fois adultes se sont reproduits normalement et aucun effet indésirable n'a été observé chez les rejetons.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit surveiller étroitement tous les nourrissons avant, pendant et après l'administration de SURVANTA. On doit également surveiller fréquemment le taux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans la grande circulation en effectuant des mesures par voie artérielle ou transcutanée chez les nourrissons qui reçoivent SURVANTA.

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Les effets secondaires les plus fréquents étaient associés à l'administration du produit.

Au cours des études cliniques comparatives de doses multiples, chaque dose de SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) a été divisée en quatre quarts de dose. Chaque quart de dose a été instillé par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale en débranchant momentanément la sonde endotrachéale du respirateur.

Une bradycardie transitoire est apparue avec 11,9 % des doses, et la désaturation en oxygène, avec 9,8 % des doses. Les autres réactions observées pendant l'administration sont survenues avec moins de 1 % des doses et comprenaient notamment, reflux dans la sonde endotrachéale, pâleur, vasoconstriction, hypotension, obstruction de la sonde endotrachéale, hypertension, hypocapnie, hypercapnie et apnée. Aucun décès n'est survenu durant l'administration, et toutes les réactions ont cédé au traitement symptomatique.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le **tableau 1** résume tous les effets secondaires signalés durant les études cliniques comparatives.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les traitements quant au type ou au nombre d'effets secondaires signalés.

Tableau 1 **Nombre de nourrissons ayant présenté des effets secondaires (dans toutes les études comparatives)** (Effets dont l'incidence est ≥ 0,2 %)				
Appareil ou système/ Effet secondaire	**SURVANTA**		**Placebo (air)**	
	n = 840	**%**	**n = 851**	**%**
Appareil respiratoire				
Baisse de l'oxygénation	9	1,1	3	0,4
Problèmes avec la sonde endotrachéale	4	0,5	1	0,1
Sang provenant de la sonde endotrachéale	3	0,4	0	0,0
Hémorragie pulmonaire	2	0,9	1	0,1
n = 225 avec SURVANTA				
n = 238 avec le placebo (air)				
Autres	4	0,5	3	0,4
Appareil cardiovasculaire				
Thrombose aortique	3	0,4	0	0,0
Hypotension	3	0,4	0	0,0
Bradycardie	2	0,2	1	0,1
Autres	7	0,8	9	1,0
Appareil digestif				
Perforations intestinales	2	0,2	5	0,6
Volvulus	2	0,2	0	0,0
Autres	4	0,5	5	0,6
Reins				
Insuffisance rénale	2	0,2	2	0,2
Autres	2	0,2	1	0,1
Système hématopoïétique				
Coagulopathie	2	0,2	0	0,0
Autres	0	0	3	0,4
Système nerveux central				
Convulsions	6	0,7	6	0,7
Autres	0	0,0	1	0,1
Troubles généralisés				
État septique	2	0,2	1	0,1
Autres	2	0,2	3	0,4
Autres effets secondaires	3	0,4	3	0,4
Au moins un effet secondaire	49	5,8	40	4,7

Une étude clinique a comparé ce schéma d'administration de quarts de doses au même type de schéma faisant appel à deux demi-doses et à un autre type de schéma faisant appel à deux demi-doses administrées sans interruption de la ventilation par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale par une valve d'aspiration pour nouveau-nés. À l'administration de la première dose, il s'est produit significativement moins de reflux dans la sonde endotrachéale dans le groupe qui recevait le schéma d'administration de quarts de doses ($p = 0{,}007$) que dans le groupe sans interruption de la ventilation, et il s'est produit significativement moins de désaturation en oxygène dans le groupe sans interruption de la ventilation ($p = 0{,}008$) que dans l'autre groupe qui recevait deux demi-doses. Aucune différence entre ces incidents n'a pu être observée après l'administration des doses ultérieures, et il ne s'est produit aucune différence dans la fréquence cardiaque après chacune des doses (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Méthodes d'administration**).

Les études comparatives ont permis d'évaluer la présence des maladies concomitantes courantes chez les prématurés. Les taux calculés pour toutes les études comparatives figurent au **tableau 2**.

Tableau 2
Pourcentage des nourrissons présentant une maladie concomitante

	SURVANTA (%)	Groupe témoin (%)
Persistance du canal artériel	46,9	47,1
Hémorragie intracrânienne	48,1	45,2
Hémorragie intracrânienne grave	24,1	23,3
Fuites d'air pulmonaire	10,9	24,7*
Emphysème pulmonaire interstitiel	20,2	38,4*
Entérocolite nécrosante	6,1	5,3
Apnée	65,4	59,6
Apnée grave	46,1	42,5
État septique après traitement	20,7	16,1**
Infection après traitement	10,2	9,1
Hémorragie pulmonaire	7,2	5,3

* $p < 0{,}001$ ** $p < 0{,}05$

Dans une des études de doses uniques portant sur le traitement de secours et une des études de doses multiples portant sur le traitement préventif, le taux d'hémorragies intracrâniennes était significativement plus élevé chez les nourrissons à qui l'on a administré SURVANTA que chez les nourrissons témoins (63,3 % vs 30,8 %, $p = 0{,}001$ et 48,8 % vs 34,2 %, $p = 0{,}047$, respectivement). Toutefois, les données groupées de toutes les études comparatives, n'ont révélé aucune différence dans la survenue d'hémorragies intracrâniennes entre les groupes de traitement.

Examens de suivi

À ce jour, aucune complication ni séquelle à long terme n'a été associée au traitement par SURVANTA.

Études de doses uniques

Des évaluations de suivi portant sur 232 nourrissons (dont 115 avaient été traités) de 6 mois d'âge ajusté n'ont pas permis de constater de différences cliniques importantes entre les groupes en ce qui a trait aux séquelles pulmonaires et neurologiques, à l'incidence ou à la gravité des rétinopathies de la prématurité, aux nouvelles hospitalisations, à la croissance ou aux manifestations allergiques.

Études de doses multiples

On a effectué des évaluations de suivi portant sur 631 nourrissons (dont 345 avaient été traités) de 6 mois d'âge ajusté sur un groupe de 916 nourrissons ayant survécu. On a constaté significativement moins de cas de paralysie cérébrale et de besoin d'oxygénation d'appoint chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA que chez les nourrissons témoins. Les cas de respiration sifflante au moment de l'examen étaient plus nombreux chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA, bien qu'il n'y ait eu aucune différence pour ce qui est du recours à un bronchodilatateur.

Les données finales de suivi après 12 mois tirées des études de doses multiples portent sur 521 nourrissons (dont 272 avaient été traités) sur un groupe de 909 nourrissons ayant survécu. On a constaté significativement moins de cas de respiration sifflante chez les nourrissons qui avaient reçu SURVANTA que chez les nourrissons témoins par comparaison aux résultats à 6 mois. Il n'y avait aucune différence dans l'incidence de cas de paralysie cérébrale à 12 mois.

On a effectué des évaluations de suivi portant sur 429 nourrissons (dont 226 avaient été traités) de 24 mois d'âge ajusté sur un groupe de 906 nourrissons ayant survécu. Au moment de l'examen, on a constaté qu'il y avait significativement moins de nourrissons ayant reçu SURVANTA qui présentaient des rhonchus, une respiration sifflante, une tachypnée ou des troubles neurologiques, par comparaison aux enfants qui avaient reçu le placebo (air). On n'a observé aucune autre différence.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Dans les études cliniques comparatives, SURVANTA n'a eu aucun effet sur les résultats des épreuves de laboratoire courantes suivantes : numération leucocytaire et taux sérique de sodium, de potassium, de bilirubine et de créatinine. On n'a pas décelé d'anticorps IgG ou IgM aux protéines SP-B et SP-C associées au surfactant.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Aucun nouvel effet secondaire n'a été signalé ni aucune augmentation de l'incidence des effets secondaires connus rapportés dans les études cliniques terminées à ce jour.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses n'a été menée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour administration intratrachéale seulement.

SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) doit être administré par des médecins ayant l'expérience dans le domaine de l'intubation, de l'utilisation des respirateurs et des soins généraux aux prématurés ou sous leur surveillance.

On a signalé des épisodes transitoires de bradycardie et de désaturation en oxygène pendant l'administration (voir EFFETS SECONDAIRES). Dans un tel cas, cesser l'administration de SURVANTA et prendre les mesures appropriées pour soulager les symptômes. Après stabilisation de l'état du patient, reprendre l'administration de SURVANTA.

L'oxygénation peut s'améliorer considérablement dans les minutes qui suivent l'administration de SURVANTA. Il est donc impératif d'effectuer une surveillance fréquente et étroite des signes cliniques et de l'oxygénation générale pour éviter l'hyperoxie.

Il est recommandé de consulter le matériel d'information audiovisuel décrivant la posologie de SURVANTA et sa méthode d'administration avant de l'utiliser. On peut obtenir ce matériel sur demande.

Posologie recommandée et ajustement posologique

On ne possède aucune donnée sur les effets de SURVANTA administré à des doses différentes de 100 mg de phospholipides/kg, à raison de plus de quatre doses, à des intervalles inférieurs à 6 heures ou encore plus de 48 heures après la naissance du nourrisson..

Une dose de SURVANTA correspond à 100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance (4 mL/kg). Le Tableau posologique de SURVANTA (**Tableau 3)** indique la dose totale correspondant à différents poids à la naissance.

Tableau 3 Tableau posologique de SURVANTA			
Poids (grammes)	**Dose totale (mL)**	**Poids (grammes)**	**Dose totale (mL)**
600-650	2,6	1301-1350	5,4
651-700	2,8	1351-1400	5,6
701-750	3,0	1401-1450	5,8
751-800	3,2	1451-1500	6,0
801-850	3,4	1501-1550	6,2
851-900	3,6	1551-1600	6,4
901-950	3,8	1601-1650	6,6
951-1000	4,0	1651-1700	6,8
1001-1050	4,2	1701-1750	7,0
1051-1100	4,4	1751-1800	7,2*
1101-1150	4,6	1801-1850	7,4*
1151-1200	4,8	1851-1900	7,6*
1201-1250	5,0	1901-1950	7,8*
1251-1300	5,2	1951-2000	8,0*
* Doses suggérées d'après une expérience clinique limitée acquise au cours d'études non comparatives			

On peut administrer quatre doses de SURVANTA dans les 48 premières heures de la vie. On ne doit pas donner les doses à moins de 6 heures d'intervalle.

Administration

Mode d'emploi

Avant de l'instiller, on doit vérifier si SURVANTA n'a pas changé de couleur. La couleur de SURVANTA varie du blanc cassé au brun pâle.

Si un dépôt s'est formé pendant l'entreposage, faire tourner doucement le flacon (ne pas le secouer) pour disperser la préparation de nouveau. Il peut se produire un peu de mousse à la surface pendant la manipulation. Ce phénomène est inhérent à la nature du produit. SURVANTA ne nécessite pas de sonification avant d'être utilisé.

On doit conserver SURVANTA au réfrigérateur (entre 2 et 8 ˚C). Avant de l'instiller, il faut réchauffer SURVANTA en le laissant à la température ambiante pendant au moins 20 minutes ou en le tenant dans la main pendant au moins 8 minutes.

Il ne faut pas réchauffer le produit par des méthodes artificielles. Dans le cas d'une dose préventive, il faut commencer à préparer SURVANTA avant la naissance du nourrisson.

Les flacons de SURVANTA non ouverts qui ont été réchauffés à la température ambiante peuvent être remis au réfrigérateur dans les 24 heures qui suivent leur sortie du réfrigérateur, en vue d'une utilisation future. Il ne faut pas réfrigérer plus d'une fois les flacons de SURVANTA

qui ont été réchauffés. On ne doit pas introduire d'aiguille dans un flacon uniservice de SURVANTA plus d'une fois. Jeter tout flacon ouvert ainsi que le reste du produit.

Méthodes d'administration

Généralités

SURVANTA s'administre par voie intratrachéale. On peut l'instiller par un cathéter de calibre 5F percé à une extrémité que l'on introduit dans la sonde endotrachéale du nourrisson, en débranchant momentanément la sonde endotrachéale du respirateur OU en insérant le cathéter par une valve d'aspiration pour nouveau-nés sans débrancher la sonde endotrachéale du respirateur; on peut également instiller le produit dans la deuxième lumière d'une sonde endotrachéale à deux lumières.

Si le médicament est instillé par un cathéter percé à une extrémité, on doit raccourcir le cathéter de sorte que l'extrémité du cathéter dépasse légèrement l'extrémité de la sonde endotrachéale, au dessus de l'éperon trachéal du nourrisson. SURVANTA ne doit pas être instillé dans une grosse bronche.

Afin d'assurer une distribution homogène de SURVANTA dans les poumons, chaque dose est divisée en plusieurs fractions. Chaque dose peut être administrée en deux demi-doses ou en quatre quarts de dose. Chaque fraction de dose est administrée en plaçant l'enfant dans une position différente.

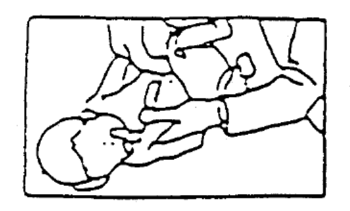
Pour administrer SURVANTA en deux demi-doses, les positions recommandées sont les suivantes :

- Tête et corps tournés à environ 45 ˚ vers la droite
- Tête et corps tournés à environ 45 ˚ vers la gauche

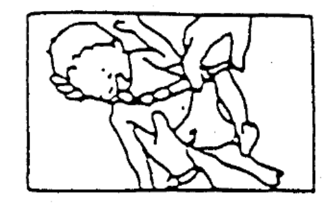
Pour administrer SURVANTA en quatre quarts de dose, les positions recommandées sont les suivantes :

- Tête et corps inclinés vers le bas (de 5 à 10 ˚) et tournés vers la droite
- Tête et corps inclinés vers le bas (de 5 à 10 ˚) et tournés vers la gauche
- Tête et corps relevés (de 5 à 10 ˚) et tournés vers la droite
- Tête et corps relevés (de 5 à 10 ˚) et tournés vers la gauche

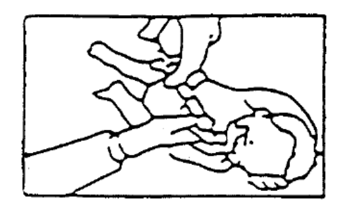
Voici les positions recommandées pour l'administration de quatre quarts de dose :



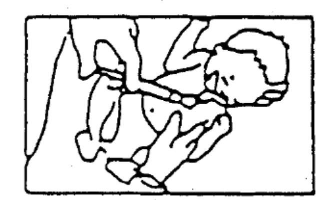
1. Tête et corps inclinés vers le bas et tournés vers la droite



3. Tête et corps relevés et tournés vers la droite



2. Tête et corps inclinés vers le bas et tournés vers la gauche



4. Tête et corps relevés et tournés vers la gauche

Il est plus facile d'instiller le produit si une personne se charge de l'administration proprement dite pendant qu'une autre tient le nourrisson et effectue la surveillance.

Les différentes méthodes d'administration de SURVANTA ont fait l'objet d'études cliniques. Au cours des études comparatives (six études de doses uniques et quatre études de doses multiples) qui ont permis d'établir l'innocuité et l'efficacité du produit, SURVANTA a été instillé par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale en débranchant momentanément la sonde endotrachéale du respirateur. Chaque dose a été fractionnée en quatre quarts de dose, comme il a été décrit précédemment.

Cette méthode d'administration de SURVANTA a été comparée à deux autres méthodes dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et portant sur 299 nourrissons dont le poids était d'au moins 600 grammes, qui souffraient d'un syndrome de détresse respiratoire exigeant une ventilation assistée. Voici les autres méthodes évaluées :

- Deux demi-doses administrées par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale, cette dernière étant momentanément débranchée du respirateur. Les demi-doses étaient administrées dans les deux positions décrites ci-dessus.

- Deux demi-doses administrées par un cathéter inséré dans la sonde endotrachéale par une valve d’aspiration pour nouveau-nés sans débrancher la sonde endotrachéale du respirateur. Les demi-doses étaient administrées dans les deux positions décrites ci-dessus.

On n'a noté aucune différence significative entre les trois groupes en ce qui concerne les valeurs moyennes de la fraction d’oxygène inspirée (FiO_2), du rapport pression alvéolaire/artérielle d’oxygène (a/ApO_2) ou de la pression moyenne des voies aériennes (PMVA) à 72 heures ou de l'incidence des fuites d'air pulmonaire, d'emphysème interstitiel pulmonaire, de la persistance du canal artériel ou de la mortalité à 72 heures.

L'administration de SURVANTA à l'aide d'une sonde endotrachéale à deux lumières donne le même résultat sur le plan fonctionnel que l'utilisation d'une valve d'aspiration pour nouveau-nés, c'est-à-dire l'administration de SURVANTA à l'extrémité distale de la sonde endotrachéale sans interruption de la ventilation assistée. Si un nourrisson est déjà intubé au moyen d'une sonde endotrachéale à une seule lumière, on ne doit pas insérer une sonde endotrachéale à deux lumières seulement pour l'administration de SURVANTA.

Première dose

Instillation par un cathéter percé à une extrémité

Déterminer la dose totale de SURVANTA en utilisant le Tableau posologique de SURVANTA (**Tableau 3**) d'après le poids du nourrisson à la naissance. Prélever lentement le contenu total du flacon avec une seringue en plastique et une aiguille de gros calibre (d'au moins 20). Ne pas filtrer SURVANTA et éviter de le secouer.

Fixer à la seringue le cathéter de calibre 5F prémesuré et percé à son extrémité. Remplir le cathéter de SURVANTA. Jeter tout excès de SURVANTA par l'intermédiaire du cathéter de façon qu'il ne reste dans la seringue que la dose totale à instiller.

Avant d'instiller SURVANTA, s'assurer que la sonde endotrachéale est bien placée et perméable. Si le médecin le désire, on peut procéder à l'aspiration de la sonde endotrachéale avant d'instiller SURVANTA. Il faut laisser l'état du nourrisson se stabiliser avant de procéder à l'administration.

Première fraction de dose — traitement préventif

Pour le traitement préventif, peser le nourrisson, lui faire une intubation et stabiliser son état. Administrer la dose aussitôt que possible après la naissance, de préférence dans les 15 minutes qui suivent. Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire du cathéter, en 2 à 3 secondes.

Après l'administration de la première fraction de dose, retirer le cathéter de la sonde endotrachéale.

Ventiler à une fréquence de 60 respirations/minute, à l'aide d'un insufflateur manuel fournissant suffisamment d'oxygène pour éviter la cyanose et ayant une pression positive suffisante pour permettre des échanges d'air et une excursion de la paroi thoracique appropriés.

Première fraction de dose — traitement de secours

Pour le traitement de secours, il faut donner la première dose aussitôt que possible après que le nourrisson a été placé sous respirateur pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire. Dans les études cliniques, immédiatement avant l'administration de la première

fraction de dose, on a réglé le respirateur du nourrisson de la façon suivante : fréquence de 60 respirations/minute, temps d'inspiration de 0,5 seconde et FiO_2 de 1,0.

Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire du cathéter, en 2 à 3 secondes. Après l'administration de la première fraction de dose, retirer le cathéter de la sonde endotrachéale. Remettre le nourrisson sous respirateur.

Autres fractions de doses — traitement préventif et traitement de secours

Pour l'un ou l'autre traitement, ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Le placer dans la position appropriée pour lui instiller la fraction de dose suivante.

Instiller les autres fractions de dose en utilisant la même méthode. Après chaque instillation, retirer le cathéter et ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Après l'instillation de la dernière fraction de dose, retirer le cathéter sans le purger.

Ne pas effectuer d'aspiration des voies respiratoires pendant l'heure suivant l'administration de SURVANTA, sauf en présence de signes d'obstruction importante.

Lorsque l'administration est terminée, reprendre la ventilation et les soins cliniques habituels.

Instillation par la deuxième lumière d'une sonde endotrachéale à deux lumières

S'assurer que le nourrisson est intubé avec une sonde endotrachéale à deux lumières de calibre approprié. Déterminer la dose totale de SURVANTA en utilisant le Tableau posologique de SURVANTA (**Tableau 3**) d'après le poids du nourrisson à la naissance. Prélever lentement la dose totale du flacon avec une seringue en plastique et une aiguille de gros calibre (d'au moins 20). Ne pas filtrer SURVANTA et éviter de le secouer.

Avant d'instiller SURVANTA, s'assurer que la sonde endotrachéale est bien placée et perméable. Si le médecin le désire, on peut procéder à l'aspiration de la sonde endotrachéale avant d'instiller SURVANTA. Il faut laisser l'état du nourrisson se stabiliser avant de procéder à l'administration.

Première fraction de dose — traitement préventif

Pour le traitement préventif, peser le nourrisson, lui faire une intubation et stabiliser son état. Administrer la dose aussitôt que possible après la naissance, de préférence dans les 15 minutes qui suivent. Fixer la seringue renfermant SURVANTA à la deuxième lumière. Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire de la deuxième lumière en 2 à 3 secondes, sans interrompre la ventilation. En cas de ventilation manuelle, ventiler à une fréquence de 60 respirations/minute, à l'aide d'un

insufflateur manuel fournissant suffisamment d'oxygène pour éviter la cyanose, et ayant une pression positive suffisante pour permettre des échanges d'air et une excursion de la paroi thoracique appropriés.

Première fraction de dose — traitement de secours

Pour le traitement de secours, il faut donner la première dose aussitôt que possible après que le nourrisson a été placé sous respirateur pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire. Immédiatement avant l'administration de la première fraction de dose, régler le respirateur du nourrisson de la façon suivante : fréquence de 60 respirations/minute, temps d'inspiration de 0,5 seconde et FiO_2 de 1,0.

Placer le nourrisson dans la position appropriée et injecter doucement la première fraction de dose par l'intermédiaire de la deuxième lumière, en 2 à 3 secondes, sans interrompre la ventilation assistée.

Autres fractions de doses — traitement préventif et traitement de secours

Pour l'un ou l'autre traitement, ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Le placer dans la position appropriée pour lui instiller la fraction de dose suivante.

Instiller les autres fractions de dose en utilisant la même méthode. Après chaque instillation, ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable. Après l'instillation de la dernière fraction de dose, retirer la seringue de la deuxième lumière et injecter 0,5 mL d'air afin de purger la deuxième lumière et apposer un bouchon sur cette dernière.

Lorsque l'administration est terminée, reprendre la ventilation et les soins cliniques habituels.

Doses supplémentaires

Le besoin de doses supplémentaires de SURVANTA est déterminé par la persistance de signes de détresse respiratoire.

- Administrer une dose supplémentaire (attendre au moins 6 heures depuis la dernière dose), si le nourrisson demeure intubé et s'il doit respirer de l'air dont la teneur en oxygène est d'au moins 30 % pour que la pression partielle en oxygène (PaO_2) demeure égale ou inférieure à 80 torr. Dans des études cliniques comparatives, 60 % des patients (traitement préventif) et 79 % des patients (traitement de secours) ont eu besoin de plus d'une dose de SURVANTA; 34,8% des patients du premier groupe et 52,2 % de ceux du second groupe ont eu besoin de quatre doses.

- Il faut confirmer par radiographie la présence d'un syndrome de détresse respiratoire avant d'instiller des doses supplémentaires à un nourrisson qui a reçu un traitement préventif.

La posologie de SURVANTA pour chaque dose supplémentaire est également de 100 mg de phospholipides/kg et est fondée sur le poids du nourrisson à la naissance. Il ne faut pas repeser le nourrisson pour déterminer la dose de SURVANTA. Utiliser le Tableau posologique de SURVANTA pour déterminer la dose totale.

Préparer SURVANTA et placer le nourrisson de la façon décrite précédemment pour lui instiller chaque fraction de dose. Après l'instillation de chaque fraction de dose, retirer de la sonde endotrachéale le cathéter ayant servi à l'administration et ventiler le nourrisson pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce que son état soit stable.

Dans les études cliniques, les réglages des respirateurs utilisés pour administrer des doses supplémentaires étaient différents de ceux qui ont été utilisés à la première dose. Aux doses supplémentaires, on a augmenté la FiO_2 de 0,20 ou d'une quantité suffisante pour prévenir la cyanose. Le respirateur fonctionnait à une fréquence de 30 respirations/minute, le temps d'inspiration étant inférieur à 1,0 seconde. Si la fréquence respiratoire avant le traitement était égale ou supérieure à 30, il n'a pas été changé pendant l'instillation de SURVANTA.

Il ne faut pas utiliser d’insufflateur manuel pour administrer les doses supplémentaires. Pendant l'administration, les réglages du respirateur peuvent être changés au gré du médecin pour maintenir une oxygénation et une ventilation appropriées.

Lorsque l'administration est terminée, reprendre la ventilation et les soins cliniques habituels.

Précautions à prendre pendant l'administration

Si un nourrisson souffre de bradycardie ou de désaturation en oxygène pendant l'administration, interrompre cette dernière et prendre les mesures appropriées pour remédier à la situation. Lorsque l'état du nourrisson est stable, reprendre l'administration.

Après l'administration de SURVANTA, on peut entendre de façon transitoire des râles et des bruits de respiration humide. Il faut procéder à une aspiration endotrachéale ou prendre d'autres mesures en présence de signes évidents d'obstruction des voies aériennes.

SURDOSAGE

On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale). D'après les résultats des études effectuées sur les animaux, le surdosage peut causer une obstruction aiguë des voies aériennes. Le traitement devrait être symptomatique et de soutien.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Un déficit en surfactant pulmonaire joue un rôle important dans l'apparition du syndrome de détresse respiratoire (SDR) chez les prématurés. SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) supplée au surfactant et rétablit l'activité de surface dans les poumons de ces nourrissons. Il réduit la tension superficielle et, en même temps, augmente la compliance pulmonaire.

Pharmacodynamique

Administré par voie intratrachéale, SURVANTA est rapidement distribué sur la surface des alvéoles et en évite le collapsus durant la respiration; de ce fait, il augmente la ventilation alvéolaire.

Au cours d'études cliniques effectuées chez des prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire, on a noté une amélioration significative de l'oxygénation après l'administration d'une dose unique de SURVANTA. Chez ces nourrissons, le besoin d'oxygénation d'appoint a diminué, et le rapport pression alvéolaire/artérielle d'oxygène (a/ApO_2) a augmenté. On a également noté une baisse significative du besoin de ventilation artificielle, mise en évidence par la réduction de la pression moyenne dans les voies aériennes.

Dans des études prophylactiques portant sur des prématurés chez qui le risque de syndrome de détresse respiratoire était élevé, des doses multiples (jusqu'à quatre doses administrées en 48 heures) de SURVANTA ont réduit l'apparition du syndrome de détresse respiratoire et la mortalité qui s'ensuit ainsi que l'incidence des fuites d'air pulmonaire et d'emphysème pulmonaire interstitiel; elles ont également permis d'améliorer le rapport a/ApO_2 et la fraction d'oxygène inspirée (FiO_2) à l'âge de 72 heures et ont réduit la mortalité quelle qu'en soit la cause.

On ne connaît pas le sort des protéines associées au surfactant de SURVANTA. On n'en a pas étudié le métabolisme chez l'être humain.

ENTREPOSAGE ET STABILITE

Conserver les flacons non ouverts au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Craint la lumière. Conserver les flacons dans leur étui jusqu'à leur utilisation.

Les flacons de SURVANTA non ouverts qui ont été réchauffés à la température ambiante peuvent être remis au réfrigérateur dans les 24 heures qui suivent leur sortie du réfrigérateur, en vue d'une utilisation future. Il ne faut pas réfrigérer plus d'une fois les flacons de SURVANTA qui ont été réchauffés. On ne doit pas introduire d'aiguille dans un flacon uniservice de

SURVANTA plus d’une fois. Jeter tout flacon ouvert ainsi que le reste du produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) est offert en flacons de verre uniservices contenant 4 mL ou 8 mL de SURVANTA.

Flacon de 4 mL : Un millilitre contient 25 mg de phospholipides (100 mg de phospholipides/4 mL) en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Flacon de 8 mL : Un millilitre contient 25 mg de phospholipides (200 mg de phospholipides/8 mL) en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La couleur du produit varie du blanc cassé au brun pâle.

Composition

Tableau 4
Composition de SURVANTA par classe de produits chimiques

Élément	Quantité (mg/mL)
Phospholipides totaux	25
Phosphatidylcholine disaturée	11,0 - 15,5
Triglycérides	0,5 - 1,75
Acides gras libres	1,4 - 3,5
Protéines	0,1 - 0,4
Chlorure de sodium	9,0

L’enrichissement en lipides sert à standardiser la solution et à reproduire l'action du surfactant pulmonaire naturel qui est d'abaisser la tension superficielle dans les alvéoles.

SURVANTA a été stérilisé à la chaleur et ne renferme pas de préservateur. Son contenu protéinique comprend deux protéines hydrophobes associées au surfactant, de faible poids moléculaire, connues sous le nom de SP-B et de SP-C. Il ne contient pas la protéine hydrophile associée au surfactant, de poids moléculaire élevé, connue sous le nom de SP-A.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commerciale : SURVANTA

Dénomination commune : s. o.

Dénomination commune aux États-Unis : beractant

Dénomination chimique : Aucune

Autre nom : Surfactant TA

Formule moléculaire et masse moléculaire : s. o.

Formule développée : s. o.

Propriétés physicochimiques : s. o.

Description : Produit naturel provenant d'un extrait de poumon de bovin (lipides du poumon de bovin) contenant des phospholipides, des lipides neutres, des acides gras et des protéines. On l'a enrichi en lui ajoutant certains lipides synthétiques : dipalmitoylphosphatidylcholine (palmitate de colfoscéril), acide palmitique et tripalmitine (lipides pour l'enrichissement). Ce produit est un liquide aqueux stérile pour instillation intratrachéale.

Description physique : Produit opaque dont la couleur varie du blanc cassé au brun pâle.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographiques et organisation des études

Les effets cliniques de SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) ont été démontrés dans six études de doses uniques et quatre études de doses multiples, toutes des études multicentriques comparatives à répartition aléatoire menées chez environ 1 700 nourrissons. Trois études ouvertes comportant une drogue nouvelle de recherche ont été menées chez plus de 8 500 nourrissons. Dans toutes ces études, SURVANTA a été administré à des doses de 100 mg

de phospholipides/kg de poids à la naissance et étaient fondées sur les données publiées sur le Surfactant TA, une forme de SURVANTA en poudre lyophilisée ayant la même composition que SURVANTA.

Ces études ont été menées selon deux plans basiques : études sur le **traitement de secours** où l'on a administré le surfactant à des nourrissons de faible poids à la naissance présentant un syndrome de détresse respiratoire confirmé, et études sur le **traitement préventif** où l'on a administré peu après leur naissance, le surfactant à des nourrissons à risque élevé de syndrome de détresse respiratoire.

Tableau 5
Résumé des données démographiques lors des études cliniques sur le traitement préventif et sur le traitement de secours de prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines)

	No de l'étude	**Méthodologie**	**Dose, voie d'administration et durée**	**Sujets (n)**	**Âge gestationnel moyen (semaines)**	**Sexe — mâle / femelle (%)**
Études sur le traitement préventif	Étude 1	multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	beractant, suspension intratrachéale 100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 15 minutes suivant la naissance. Il était possible d'administrer trois doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né. SURVANTA Placebo (air)	 119 124	 26,6 26,6	 52/48 48/52
	Étude 2*	multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	beractant, suspension intratrachéale 100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 15 minutes suivant la naissance. Il était possible d'administrer trois doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né. SURVANTA Placebo (air)	 91 96	 26,5 26,8	 60/40 59/41

Études sur le traitement de secours	Étude 3*	multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	beractant, suspension intratrachéale 100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 8 heures suivant la naissance. Il était possible d'administrer trois doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né. SURVANTA Placebo (air)	198 193	27,8 27,6	61/39 51/49
	Étude 4	multicentrique, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	beractant, suspension intratrachéale 100 mg de phospholipides/kg de poids à la naissance administrés dans les 8 heures suivant la naissance. Il était possible d'administrer trois doses supplémentaires dans les 48 premières heures de la vie du nouveau-né. SURVANTA Placebo (air)	204 203	27,5 27,4	57/43 58/42
* On a mis fin à l'étude lorsqu'on a amorcé le traitement par la drogue nouvelle de recherche.						

Résultats d'études

Études sur le traitement préventif

Des prématurés de 23 à 29 semaines d'âge gestationnel estimé et pesant de 600 à 1250 grammes ont été inscrits dans deux études de doses multiples. On leur a administré une dose de SURVANTA dans les 15 minutes suivant leur naissance pour prévenir la survenue du syndrome de détresse respiratoire. Les prématurés pouvaient recevoir jusqu'à trois doses supplémentaires de SURVANTA dans les 48 premières heures de vie, à des intervalles aussi fréquents qu'aux six heures, si le syndrome de détresse respiratoire se manifestait ultérieurement et s'ils avaient besoin de ventilation assistée avec une $FiO_2 \geq 0{,}30$. Le **tableau 6** montre les résultats de l'**Étude 1** et de l'**Étude 2** à 28 jours d'âge.

Tableau 6 Résultats des études sur le traitement préventif						
	Étude 1			**Étude 2[a]**		
	SURVANTA (n = 119)	**Groupe témoin (n = 124)**	**Valeur de *p***	**SURVANTA (n = 91)**	**Groupe témoin (n = 96)**	**Valeur de *p***
Incidence du SDR* (%)	27,6	63,5	< 0,001	28,6	48,3	0,007
Mortalité due au SDR (%)	2,5	19,5	< 0,001	1,1	10,5	0,006
Mortalité ou DBP** due au SDR (%)	48,7	52,8	0,536	27,5	44,2	0,018
Mortalité toutes causes confondues (%)	7,6	22,8	0,001	16,5[b]	13,7	0,633
Fuites d'air pulmonaire[c] (%)	5,9	21,7	0,001	14,5	19,6	0,374
Emphysème pulmonaire interstitiel (%)	20,8	40,0	0,001	26,5	33,2	0,298

* SDR = syndrome de détresse respiratoire
** DBP = dysplasie bronchopulmonaire
a On a mis fin à l'étude lorsqu'on a amorcé le traitement par la drogue nouvelle de recherche.
b On n'a pas observé d'augmentation significative de la mortalité pour chaque cause de mortalité prise individuellement dans le groupe SURVANTA; le taux de mortalité plus élevé dans ce groupe est attribuable à la somme des décès toutes causes confondues.
c Pneumothorax ou pneumopéricarde

Études sur le traitement de secours

Des nourrissons pesant de 600 à 1750 grammes à la naissance qui étaient atteints du syndrome de détresse respiratoire et avaient besoin de ventilation assistée avec une $FiO_2 \geq 0{,}40$ ont été inscrits dans deux études sur le traitement de secours avec des doses multiples. On leur a administré la dose initiale de SURVANTA après l'apparition du syndrome de détresse respiratoire et avant huit heures d'âge. Les nourrissons pouvaient recevoir jusqu'à trois doses supplémentaires de SURVANTA dans les 48 premières heures de vie, à des intervalles aussi fréquents qu'aux six heures, s'ils avaient besoin de ventilation assistée avec une $FiO_2 \geq 0{,}30$. Le **tableau 7** montre les résultats de l'**Étude 3** et de l'**Étude 4** à 28 jours d'âge.

Tableau 7 Résultats des études sur le traitement de secours						
	Étude 3[a]			**Étude 4**		
	SURVANTA (n = 198)	**Groupe témoin (n = 193)**	**Valeur de *p***	**SURVANTA (n = 204)**	**Groupe témoin (n = 203)**	**Valeur de *p***
Mortalité due au SDR* (%)	11,6	18,1	0,071	6,4	22,3	< 0,001
Mortalité ou DBP** due au SDR (%)	59,1	66,8	0,102	43,6	63,4	< 0,001
Mortalité toutes causes confondues (%)	21,7	26,4	0,285	15,2	28,2	0,001
Fuites d'air pulmonaire[b] (%)	11,8	29,5	< 0,001	11,2	22,2	0,005
Emphysème pulmonaire interstitiel (%)	16,3	34,0	< 0,001	20,8	44,4	< 0,001

* SDR = syndrome de détresse respiratoire
** DBP = dysplasie bronchopulmonaire
a On a mis fin à l'étude lorsqu'on a amorcé le traitement par la drogue nouvelle de recherche.
b Pneumothorax ou pneumopéricarde

Effets cliniques à court terme

L'oxygénation peut s'améliorer considérablement dans les minutes qui suivent l'administration de SURVANTA. Toutes les études cliniques comparatives sur SURVANTA ont fourni des renseignements sur les effets à court terme de SURVANTA sur la fraction d'oxygène inspirée (FiO_2), le rapport pression alvéolaire/artérielle d'oxygène (a/ApO_2) ou la pression moyenne des voies aériennes (PMVA) durant les 48 à 72 premières heures de vie. Des améliorations significatives de la valeur de ces variables ont été maintenues pendant 48 à 72 heures chez les nourrissons ayant reçu SURVANTA dans le cadre de quatre études de doses uniques et deux études de doses multiples administrées pour le traitement de secours et dans le cadre de deux études de doses multiples administrées pour le traitement préventif. La FiO_2 s'est améliorée de façon significative dans les études de doses uniques administrées pour le traitement préventif.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

In vitro, SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) abaisse, de façon reproductible, la tension superficielle minimale à moins de 8 dynes/cm; on peut mesurer cette baisse à l'aide d'un tensiomètre pulsatoire à bulle et d'un tensiomètre de Wilhelmy. In situ, SURVANTA rétablit la compliance dans des poumons excisés de rats chez lesquels on a artificiellement provoqué un déficit en surfactant. In vivo, des doses uniques de SURVANTA améliorent les valeurs de pression-volume dans les poumons, la compliance pulmonaire et l'oxygénation de lapereaux et d'agneaux prématurés.

On ne peut mesurer directement la baisse de la tension superficielle *in vivo*. Pour évaluer l'activité non clinique de SURVANTA à différentes doses, on a mesuré la valeur des paramètres suivants de la fonction pulmonaire chez les animaux : gaz dans le sang artériel, compliance pulmonaire, courbes du rapport pression/volume pulmonaires.

Pharmacologie humaine

On n'a pas effectué d'étude sur le rapport entre la dose et la réponse clinique de SURVANTA. On a retenu la dose clinique de 100 mg de phospholipides/kg/dose, car, d'après les expériences passées, cette dose de Surfactant TA en poudre lyophilisée s'est révélée sûre et efficace à court terme.

Pharmacologie animale

Études de l'activité

Le **tableau 8** résume les aspects pertinents, conception et résultats, des études effectuées sur des animaux avec SURVANTA et Surfactant TA, qui est une forme de SURVANTA en poudre et lui est équivalente du point de vue biochimique. Les résultats sont présentés par ordre croissant de la maturité des animaux à l'étude.

Toutes les études du **tableau 8** portent sur des doses uniques, car la courte vie des animaux prématurés empêche que l'on étudie la réponse d'animaux présentant un déficit en surfactant à des doses multiples de surfactant.

Tableau 8 Études de l'activité chez l'animal					
Code de l'étude	**Médicament**	**Animal (n)**	**Dose**	**Paramètres de la réponse**	**Résultats**
A-1	SURVANTA	Lapereaux nés à 27 jours 59 sujets traités	15 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg à la naissance et 15 et 30 minutes après le début de la ventilation	1) compliance 2) courbes du rapport pression/volume	1) 100 mg/kg : augmentation de la compliance en tout temps ($p < 0,05$) 50 mg/kg : augmentation de la compliance uniquement avec la dose administrée à la naissance ($p < 0,05$) 2) Traitement à la naissance : 30, 50, 100 mg/kg : augmentation du volume ($p < 0,05$); 15 mg/kg : aucun effet Traitement à 30 minutes : aucun effet
A-2	Surfactant TA	Lapereaux nés à 27 jours 30 sujets traités 26 témoins	75 mg/kg	1) pression inspiratoire maximale (PIM) 2) volume courant 3) compliance	1) baisse de la PIM ($p < 0,005$) 2) aucune différence 3) augmentation de la compliance ($p < 0,005$)
A-3	Surfactant TA	Lapereaux nés à 27 jours 7 sujets traités	75 mg/kg	compliance	augmentation de la compliance ($p < 0,01$)
A-4	SURVANTA (SUR) Surfactant de poumon de veau (CSA) Surfactant de lapin (RSA) Aucun témoin	Lapereaux nés à 28 jours SUR = 38 CSA = 32 RSA = 34	75 mg/kg	PIM, compliance, pH terminal, pCO_2	aucune différence entre les trois surfactants
A-5	Surfactant TA (STA) Surfactant de mouton (SSA) Surfactant de lapin (RSA) Surfactant humain (HSA)	Agneaux nés à 120 - 122 jours STA = 5 SSA = 5 RSA = 5 HSA = 7 Témoins = 5	50 mg/kg	1) PIM 2) indice de l'efficacité de la ventilation (IEV) 3) volume courant 4) compliance	1) aucune différence entre le groupe traité par le STA et les témoins 2) SSA > HSA, STA ($p < 0,05$) STA, SSA, RSA, HSA > témoins ($p < 0,01$)
A-6	SURVANTA (SUR) Surfactant de mouton (SSA)	Agneaux nés à 132 jours SUR = 5 SSA = 5	100 mg/kg	PIM, pO_2, pCO_2, FiO_2, compliance	animaux témoins sacrifiés à 5 heures par suite d'une insuffisance respiratoire terminale les animaux traités ont survécu jusqu'à 24 heures : aucune différence entre SUR et SSA

Tableau 8 Études de l'activité chez l'animal					
Code de l'étude	**Médicament**	**Animal (n)**	**Dose**	**Paramètres de la réponse**	**Résultats**
		Témoins = 7			
A-7	Surfactant TA	Babouins prématurés nés à 138 - 147 jours 10 sujets traités 5 témoins	100 mg/kg	1) a/APO$_2$, FiO$_2$, pression moyenne dans les voies aériennes (PMVA) 2) compliance 3) courbes du rapport pression/volume	1) à 16 heures, baisse de l'a/APO$_2$, augmentation de la FiO$_2$ et de la PMVA ($p < 0,005$) 2) augmentation de la compliance ($p < 0,005$) 3) augmentation du volume à toutes les pressions ($p < 0,001$)

Études métaboliques

La clairance pulmonaire de SURVANTA a également fait l'objet de certaines des expériences ci-dessus dans lesquelles on a utilisé des composants lipidiques portant un marqueur radioactif. La clairance de SURVANTA s'effectue en deux phases : d'abord des voies aériennes, puis des poumons.

1. Animaux prématurés

Chez les lapereaux prématurés, l'étude de la clairance des voies aériennes de SURVANTA avec phosphatidylcholine marquée a révélé que, après 6 heures, de 45 à 60 % des lipides marqués avaient été éliminés des alvéoles pour se lier aux poumons. Après 6 heures, pratiquement aucun lipide de SURVANTA n'avait été éliminé du poumon entier.

Chez des agneaux prématurés, SURVANTA a été éliminé des voies aériennes dans une proportion équivalente, et seulement 20 % environ de la dose administrée ont été retrouvés dans les lavages alvéolaires effectués après 24 heures. Toutefois, comme chez les lapereaux prématurés, on n'a noté que peu ou pas de clairance de SURVANTA des poumons.

2. Lapereaux de trois jours

Grâce à des animaux plus âgés, on a pu étudier la clairance du surfactant sur de plus longues périodes que chez les prématurés. On a réalisé une étude sur la clairance des composants marqués de SURVANTA chez des lapereaux de trois jours nés à terme et sur des lapins adultes.

On a donné par voie intratrachéale une préparation de SURVANTA renfermant de la phosphatidylcholine dont la choline était marquée au ^{14}C à des lapereaux de trois jours.

À la dose de 100 mg/kg, environ 22 % du composant marqué avaient été éliminés du poumon entier après 24 heures. On a retrouvé environ 45 % du produit marqué et injecté par voie intratrachéale dans les lavages alvéolaires après 24 heures.

3. Lapins adultes

On a donné à des lapins adultes une préparation de SURVANTA dont la phosphatidylcholine portait un marqueur. Après injection dans la trachée d'environ 90 mg/kg de SURVANTA, la phosphatidylcholine marquée est rapidement disparue du lavage alvéolaire, et 10 % ont été retrouvés après 24 heures. Environ 55 % du composant marqué ont été retrouvés dans le poumon entier à 24 heures. Ces données confirment les résultats d'études antérieures effectuées avec des surfactants naturels qui ont indiqué que la clairance était différente chez les animaux adultes.

Distribution

Une étude de la clairance effectuée sur des lapereaux nés prématurément à 27 jours a permis d'examiner la distribution de SURVANTA dans leurs poumons. Pour mesurer la distribution de SURVANTA, on a traité les lapereaux à la naissance ou à 30 minutes après le début de la ventilation à l'aide de 50 mg/kg d'une préparation de SURVANTA dont la dipalmitoylphosphatidylcholine était marquée au ^{14}C.

Après le sacrifice des animaux, on a retiré les poumons qu'on a gelés sur de la glace sèche avant de les sectionner en 80 morceaux. On a ensuite compté les atomes de ^{14}C dans les extraits lipidiques des morceaux de poumons, on les a ensuite normalisés par la teneur en protéines de ces morceaux et par le nombre d'atomes qu'on aurait trouvés si la distribution avait été absolument uniforme.

Chez les lapins qui ont reçu le surfactant après 30 minutes de ventilation, le pourcentage des morceaux qui renfermaient < 20 %, de 20 à 40 % et > 200 % de la dose prévue était plus élevé, ce qui indique que la distribution du surfactant après une période de ventilation est irrégulière.

TOXICOLOGIE

<u>Études de toxicité aiguë</u>

On a évalué la toxicité aiguë de SURVANTA (beractant, suspension intratrachéale) administré par voie intratrachéale chez le rat et la souris, sa toxicité subaiguë par la même voie chez le rat et le furet et son pouvoir de sensibilisation chez le cochon d'Inde. Le **tableau 9** résume deux études de toxicité aiguë.

Les seuls signes de toxicité aiguë observés au cours d'études précliniques étaient la dyspnée et, dans les cas extrêmes, la mort par asphyxie. Ces résultats ont été observés tant chez les témoins traités avec une solution saline que les animaux traités par SURVANTA.

Études de toxicité subaiguë

Une étude effectuée chez le rat et trois études effectuées chez le furet ont permis d'évaluer la toxicité subaiguë de SURVANTA administré à doses multiples. On a retenu le furet comme modèle non rongeur, car ses poumons ont une structure semblable à ceux de l'homme. Les **tableaux 10** à **13** résument les quatre études de toxicité subaiguë.

Études du potentiel carcinogène

De telles études n'ont pas été faites avec SURVANTA.

Études du potentiel mutagène

Les résultats de ces études étaient négatifs.

Études de reproduction et de tératologie

On a administré à des ratons nouveau-nés pendant cinq jours du beractant à raison d'une dose pouvant aller jusqu'à 500 mg de phospholipides/kg/jour, soit environ le tiers de la dose administrée au prématuré fondée sur la surface corporelle exprimée en mg/m^2/jour. Ces ratons une fois adultes se sont reproduits normalement et aucun effet indésirable n'a été observé chez les rejetons.

Études particulières

Une étude spéciale de toxicité a permis de déterminer le pouvoir antigénique de SURVANTA. On a administré à un groupe de dix cochons d'Inde adultes mâles trois doses de SURVANTA par voie intrapéritonéale aux deux jours et, trois semaines plus tard, une dose de provocation unique par voie intratrachéale. Les animaux de deux groupes témoins positifs ont été sensibilisés et ont reçu des doses de provocation d'albumine de l'œuf au même horaire et par les mêmes voies d'administration que SURVANTA. On a constaté la présence de cyanose, de dyspnée, d'instabilité de la démarche, d'ataxie et de convulsions ainsi que des décès dans les deux groupes ayant reçu l'albumine, alors que l'on n'a observé aucune de ces manifestations d'anaphylaxie dans le groupe ayant reçu SURVANTA.

Tableau 9
Études de toxicité aiguë sur SURVANTA

Espèce / numéro de l'étude	Sexe	Âge (semaines)	Voie d'administration	Gamme posologique		Véhicule	Signes	Données sur la létalité	Moment du décès
				mg/kg[a]	mL/kg				
Souris T84-296	Mâle[b]	5	Intratrachéale	160	4	Solution de chlorure de sodium	Râles	Aucun décès[c]	--

Tableau 9 **Études de toxicité aiguë sur SURVANTA**									
Espèce / numéro	**Sexe**	**Âge (semai**	**Voie d'administrati**	**Gamme posologique**		**Véhicul e**	**Signes**	**Données sur la**	**Momen t du**
						à 0,9 %			
Rat T84-296	Mâle[b]	5	Intratrachéale	160	4	Solution de chlorure de sodium à 0,9 %	Râles	Aucun décès	--
T85-287	Mâle	5	Intratrachéale	100	4	Solution de chlorure de sodium à 0,9 %	Réaction inflammatoire minime dans les deux groupes. Réactions inflammatoires pulmonaires minimes plus microgranulomatomes intra-alvéolaires minimes ou légers; encore présents 7 jours après le traitement.	Aucun décès	--

a mg de phospholipides/kg de poids corporel

b Cette étude ne constituait qu'une exploration; toutes les exigences de la GLP ne sont pas respectées. On a utilisé le Surfactant TA lyophilisé dans cette étude.

c Une des dix souris est morte 12 jours après le traitement, mais on n'a pas considéré que ce décès avait un lien avec le traitement.

Tableau 10
Étude de toxicité de deux semaines sur le Surfactant TA (Abbott 60386X) administré par voie intratrachéale à des ratons.

Groupe	**T_0**	**T_1**	**T_2**	**T_3**	**T_4**
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)	0 Placebo (air)	0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	100	100 (aux deux jours)	200 (100 2 f.p.j.)
Dose (mL/kg)	---	4	4	4	8 (4 2 f.p.j.)
N[bre] décès/ N[bre] sujets traités	0/10	1/10*	1/11*	2/10*	6/13*
Gain pondéral	75 %	63 %	66 %	70 %	57 %
Signes d'intoxication	Dyspnée (attribuée au cathéter intratrachéal)	Détresse respiratoire aiguë immédiatement après le traitement (attribuée à l'obstruction temporaire des voies aériennes par la solution de chlorure de sodium ou le surfactant à l'essai)			
Hématologie	---	Légère augmentation du rapport M/E de la moelle osseuse chez les ratons ayant reçu la solution de chlorure de sodium ou le surfactant par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (air)			

Tableau 10 Étude de toxicité de deux semaines sur le Surfactant TA (Abbott 60386X) administré par voie intratrachéale à des ratons.					
Groupe	**T_0**	**T_1**	**T_2**	**T_3**	**T_4**
Données biologiques	---	Aucune différence importante sur le plan biologique avec les rats qui ont reçu le placebo (air)			
Poids des viscères	---	Aucune anomalie	Augmentation du poids absolu et relatif des poumons		
Anatomie pathologique	Pneumonie interstitielle sans modification granulomateuse chez 2/10 ratons qui ont reçu le placebo (air) et 10/10 qui ont reçu la solution de chlorure de sodium		Modifications pulmonaires se caractérisant par une pneumonie granulomateuse avec présence de lipides chez 30/30 ratons qui ont reçu le surfactant (conformément à la voie d'administration et à la nature lipidique du surfactant)		
* On a attribué les décès à une suffocation mécanique, et non à la toxicité du surfactant.					

Tableau 11 Étude de trois jours sur la toxicité de SURVANTA administré en doses multiples par voie intratrachéale à de jeunes furets (avec période de récupération de un mois)			
Groupe	**T_0**	**T_1**	**T_2**
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)	0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	100	300
Dose (mL/kg, 4 f.p.j.)	12	4	12
N^bre décès/ N^bre sujets traités	0/12	0/12	0/12
Gain pondéral M F	5,2 % 6,5 %	5,7 % 2,9 %	5,0 % 2,1 %
Signes d'intoxication	À l'occasion, halètement ou léchage au cours du traitement	À l'occasion, halètement ou léchage dans les deux groupes. Rares crises d'ataxie ou de prostration dans le groupe à la dose élevée attribuable à l'obstruction passagère des voies aériennes	
Hématologie	--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Données biologiques	--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Poids des viscères	--	Augmentation liée à la dose du poids des poumons	
Anatomie pathologique	Aucune modification	Légère inflammation des poumons à la fin du traitement de trois jours et après la période de récupération de un mois	

Tableau 12 Étude de 10 jours sur la toxicité de SURVANTA (Abbott-60386X) administré par voie intratrachéale à de jeunes furets à peine sevrés.				
Groupe	**T_0**	**T_1**	**T_2**	**T_3**
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)	0 Placebo (air)	0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	100	100
Dose	---	8	4	8

Tableau 12
Étude de 10 jours sur la toxicité de SURVANTA (Abbott-60386X)
administré par voie intratrachéale à de jeunes furets à peine sevrés.

Groupe	**T_0**	**T_1**	**T_2**	**T_3**
(mL/kg)				
N^{bre} décès/ N^{bre} sujets traités	0/8	0/8	0/8	0/8
Gain pondéral M F	24 %	24 %	22 %	21 %
Signes d'intoxication	Aucun	Dyspnée immédiatement après le traitement (attribuée à l'obstruction temporaire des voies aériennes par la solution de chlorure de sodium ou le surfactant à l'essai)		
Hématologie	--	Aucune différence statistiquement significative avec les valeurs obtenues sur les furets ayant reçu le placebo (air)		
Données biologiques	--	Aucune différence statistiquement significative avec les valeurs obtenues sur les furets traités à l'air		
Poids des viscères	--	Aucune différence statistiquement significative avec les valeurs obtenues sur les furets ayant reçu le placebo (air)		
Anatomie pathologique	Aucun	Aucun	Présence de microgranulomatomes pulmonaires minimes ou légers et clairsemés chez 16/16 furets ayant reçu le surfactant (résultat concordant avec la voie d'administration et la nature lipidique du surfactant à l'essai)	

Tableau 13
Étude de un mois sur la toxicité de SURVANTA
administré par voie intratrachéale à de jeunes furets

Groupe	**T_0**	**T_1**	**T_2**
Posologie (mg de phospholipides/kg/jour)	0 (solution de chlorure de sodium à 0,9 %)	300	300, 2 f.p.j.
Dose (mL/kg, 4 f.p.j.)	12, b.i.d.	12	12, 2 f.p.j.
N^{bre} décès/ N^{bre} sujets traités	0/10	1/10*	1/10*
Gain pondéral M F	64,6 % 44,0 %	62,7% 44,7 %	46,4 % 27,5 %
Signes d'intoxication	Halètement occasionnel durant le traitement	Halètement occasionnel au cours du traitement et rares crises de prostration attribuées à l'obstruction passagère des voies aériennes	
Hématologie	--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Données biologiques	--	Aucune différence marquée sur le plan toxicologique avec les témoins	
Poids des viscères	--	Augmentation du poids des poumons	
Anatomie pathologique	Aucun	Infiltrats pulmonaires disséminés dans le parenchyme pulmonaire chez presque tous les furets ayant reçu SURVANTA; les symptômes étaient plus marqués dans le groupe qui a reçu la dose la plus forte.	
* Les décès sont attribuables à la suffocation mécanique.			

RÉFÉRENCES

1. Bhat R, Dziedzic K, Bhutani VK, Vidyasagar D. Effect of single dose surfactant on pulmonary function. Crit Care Med 1990;18(6):590-4.

2. Fujiwara T, Konishi M, Chida S. Exogenous surfactant therapy in infants with RDS: Comparison of early vs late treatment. Pediatr Res 1984;18:353A.

3. Fujiwara T, Onishi M, Nanby H. Surfactant supplementation of neonatal respiratory distress syndrome (RDS): Results of a multifacility cooperative comparative control trial. Shonika Rinsho 1987;40(3):549-68.

4. Gitlin JD, Soll RF, Parad RB. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. Pediatrics 1987;79(1):31-7.

5. Horbar JD, Philip AGS, Little G, Jobe AH, Mullet MD. Multicenter trial of single dose surfactant for treatment of respiratory distress syndrome (résumé n° 1254). Pediatr Res 1988;23:410A.

6. Horbar JD, Soll RF, Sutherland JM. A multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for respiratory distress syndrome. N Eng J Med 1989;320(15):959-65.

7. Konishi M, Fujiwara T, Naito T. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. Eur J Pediatr 1988;87:20-5.

8. Konishi T, Fujiwara T, Shimada S. Method of surfactant replacement therapy in RDS: Multicenter randomized study for determination of the replacement dose. Shonika Rinsho 1986;39(1):161-74.

9. Raju TNK, Bhat R, McCulloch KM. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. Lancet 1987;651 6.

10. Soll RF, Hoekstra R, Fangman J. Multicenter trial of single-dose Surfactant TA (STA) for prevention of respiratory distress syndrome (abstract 1344). Pediatr Res 1988;23(4):425A.

11. Soll RF, Duc C, Minoli I, Versmold H, Riegel K, Schachinger H. European study of single dose surfactant TA (STA) for treatment of respiratory distress syndrome (RDS) (résumé n° 1943). Pediatr Res 1988;23:525A.

12. Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, Corbet AJ, Adams JM, James LS, Schulze K, Oh W, Roberts JD, Dorst JP, Kramer SS, Gold AJ, Zola E, Horbar JD, McAuliffe TL, Lucey JF. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (SURVANTA®*) for

prevention of respiratory distress syndrome. Pediatrics 1990;85(6):1092-102.

13. Vohr BR, Coll CG, Roberts JD. Decreased morbidities during the first year in very low birth weight (<1250 g) infants treated with single dose Surfactant TA (STA) for prevention of RDS. Pediatr Res 1989;25(4):résumé n° 1393.

14. Ware J, Taeusch HW, Soll RF, McCormick MC. Health and development outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years. Pediatrics 1990;85(6):1103-7.

15. Zola EM, *et al.* Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. J Ped 1993;122(3):453-9.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

SURVANTA®

beractant, suspension intratrachéale

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SURVANTA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SURVANTA. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
SURVANTA est utilisé pour prévenir et traiter le syndrome de détresse respiratoire (aussi appelé maladie des membranes hyalines) chez les prématurés. Le syndrome de détresse respiratoire est un trouble de la respiration qui touche les prématurés chez qui les poumons ne sont pas suffisamment développés pour produire du surfactant (un liquide qui tapisse l'intérieur des poumons). Sans surfactant, les poumons ne pourraient pas prendre l'expansion nécessaire pour que le bébé puisse respirer suffisamment d'oxygène.

Comment agit ce médicament :
Les bébés nés à terme ont dans leurs poumons une quantité suffisante d'une substance appelée surfactant pulmonaire qui permet de réduire la tension qui s'exerce sur la surface interne des alvéoles (petits sacs d'air dans les poumons où a lieu l'échange d'oxygène) et de prévenir l'effondrement des alvéoles sur elles-mêmes durant la respiration. Or, les prématurés peuvent ne pas avoir une quantité suffisante de surfactant pulmonaire, ce qui peut entraîner l'apparition du syndrome de détresse respiratoire (SDR), un trouble qui rend la respiration difficile.

SURVANTA est un extrait naturel de poumon de bovin qui contient un mélange de substances qui imite le surfactant pulmonaire naturel qui a les propriétés de réduire la tension de surface. Lorsqu'il est administré dans la trachée rapidement après la naissance ou dans les premières heures de la vie du prématuré, SURVANTA diffuse dans les poumons pour que les alvéoles puissent prendre de l'expansion et demeurer ouvertes pour permettre l'échange d'oxygène au niveau des alvéoles.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
On ne connaît pas de contre-indications au traitement par SURVANTA.

Les ingrédients sont :
SURVANTA est composé de différents types de lipides (y compris de la phosphatidylcholine et d'autres phospholipides, des triglycérides et des acides gras libres), de protéines et de chlorure de sodium.

Les formes posologiques sont :
SURVANTA est offert en flacon de 4 mL (concentration à 100 mg) et de 8 mL (concentration à 200 mg).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- SURVANTA doit être administré uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement des prématurés atteints du syndrome de détresse respiratoire.
- Pendant et après l'administration de la dose, il faut surveiller étroitement le nourrisson pour tout changement dans les signes cliniques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue avec SURVANTA.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

SURVANTA doit être administré par des médecins ayant l'expérience dans le domaine de l'intubation, de l'utilisation des respirateurs et des soins généraux aux prématurés ou sous leur surveillance.

Dose habituelle :
La dose de SURVANTA est fondée sur le poids du nourrisson à la naissance (100 mg/kg de poids à la naissance). On peut administrer quatre doses de SURVANTA dans les 48 premières heures de la vie. On ne doit pas donner les doses à moins de 6 heures d'intervalle.

Surdosage :
On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec SURVANTA.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

La plupart des effets secondaires surviennent pendant l'administration du produit. Les effets secondaires courants sont notamment une diminution de la fréquence cardiaque et du taux d'oxygène dans le sang. Les effets secondaires moins fréquents comprennent : pâleur, hypotension, hypertension, diminution ou augmentation du taux de dioxyde de carbone dans le sang et arrêt

temporaire de la respiration. Tous ces effets secondaires peuvent être traités.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les flacons non ouverts au réfrigérateur (entre 2 et 8 ˚C). Craint la lumière.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Par l'intermédiaire du Programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Numéro de téléphone sans frais : 1-866-234-2345
Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
Site Web : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

By regular mail:
Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, I.A. 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en en faisant la demande à Corporation AbbVie en appelant au 1-800-699-9948.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 30 novembre 2012.